



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Aktualne miejsce nilotynibu i dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej



Nilotinib and dasatinib – current place in the therapy of chronic myeloid leukemia

Tomasz Sacha*, Joanna Wąclaw

Katedra Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, kierownik:
prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 08.06.2015

Zaakceptowano: 07.07.2015

Dostępne online: 17.07.2015

Słowa kluczowe:

- inhibitory kinaz tyrozynowych 2 generacji
- przewlekła białaczka szpikowa
- leczenie

Keywords:

- Second-generation tyrosine kinase inhibitors
- Chronic myeloid leukemia
- Treatment

ABSTRACT

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have revolutionized the practise of treatment of chronic myeloid leukemia. The emergence of resistance to imatinib – first TKI – has led to the development of second-generation TKI's (2GTKI). Nilotinib and dasatinib are 2GTKI's routinely used in the treatment of CML patients intolerant or resistant to imatinib since couple of years. The approval of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase CML patients was granted based on the results of studies comparing 2GTKI's with imatinib used in the first-line setting. More patients treated up-front with nilotinib or dasatinib reach early molecular response, and deep molecular response (DMR), which is achieved quicker than under imatinib therapy. The achievement of EMR increases the chance for major molecular response and may prolong progression-free and overall survival. DMR is one of the key eligibility criteria to TKI – discontinuation trials. Considering the current goal of CML therapy, reducing the time of exposure to adverse drug reactions and health economic aspects, the early achievement of DMR with the use of 2GTKI and subsequently discontinuation of therapy seems to be a reasonable and safe treatment strategy for substantial proportion of patients.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest klonalną chorobą mieloproliferacyjną charakteryzującą się występowaniem chromosomu Filadelfia (Ph) powstającego w rezultacie

wzajemnej wymiany fragmentów ramion długich chromosomu 9 i 22 pary [t(9;22)(q34;q11)] [1, 2]. Powyższa translokacja wiedzie do powstania onkogenu fuzyjnego BCR/ABL1, a w konsekwencji białka bcr/abl1 o stałej, konstytutywnej i nadmiernej aktywności kinazy tyrozynowej. Odkrycie, że gen

* Adres do korespondencji: Katedra Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska. Tel.: +48 12 424 76 00; fax: +48 12 424 74 26.

Adres email: sachatom@gmail.com (T. Sacha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.001>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

BCR/ABL1 ma kluczowe znaczenie w powstawaniu i rozwoju PBSz [3], doprowadziło do opracowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (IKT). Pierwszy z nich (imatynib) krótko po jego wprowadzeniu do leczenia stał się lekiem pierwszego wyboru w terapii PBSz [4]. Pojawiające się przypadki oporności na imatynib zainicjowały badania nad inhibitorami kinaz tyrozynowych 2. generacji (IKT2G) obdarzonymi większą siłą blokowania kinazy bcr/abl1 i wykazującymi potencjał przełamania części mechanizmów oporności związanych, między innymi, z występowaniem mutacji domeny kinazy bcr/abl1 [5]. IKT2G okazały się skuteczne w leczeniu chorych z opornością lub nietolerancją imatynibu, a wyniki badań nad ich skutecznością w pierwszym rzucie leczenia PBSz doprowadziły do ich zarejestrowania także w tym wskazaniu. Zgodnie z rekomendacjami European Leukemia Net (ELN), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG), w leczeniu pierwszego rzutu PBSz można stosować imatynib, nilotynib lub dazatynib [6-8]. Artykuł omawia miejsce nilotynibu i dazatynibu w leczeniu PBSz w kontekście korzyści z ich stosowania i ewentualnych zagrożeń.

Inhibitory kinaz tyrozynowych drugiej generacji w drugiej linii leczenia PBSz

Skuteczność IKT2G w leczeniu chorych z opornością lub nietolerancją imatynibu wykazano w wielu badaniach klinicznych [9-12]. Po 48-miesięcznym okresie obserwacji w badaniu oceniającym skuteczność nilotynibu w dawce 2×400 mg/d 59% pacjentów osiągnęło większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR; Major Cytogenetic Response), a 45% całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR; Complete Cytogenetic Response). Całkowite przeżycie (OS; Overall Survival) i przeżycie wolne od progresji (PFS; Progression-free Survival) wyniosły odpowiednio 78% i 57% [11]. W badaniu TIDELII oceniano skuteczność zwiększenia dawki imatynibu do 800 mg/d (grupa 1) w porównaniu ze zmianą leczenia na nilotynib (grupa 2) w przypadku oporności na imatynib w inicjalnej dawce 600 mg/d. Przyjętymi punktami końcowymi było osiągnięcie redukcji liczby transkryptu genu BCR/ABL1 do $\leq 10\%$, $\leq 1\%$ oraz $\leq 0,1\%$ po odpowiednio 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. Po 24-miesięcznym okresie obserwacji jedynie 11% pacjentów z grupy 1 kontynuowało leczenie dawką imatynibu 800 mg/d i uzyskało MMR, a zmiana leku na nilotynib umożliwiła uzyskanie MMR przez kolejnych 15% chorych. Łączny odsetek MMR uzyskanych w badaniu wyniósł 73%. 3-letnie OS i PFS wyniosły odpowiednio 96% i 95%. Autorzy konkludują, że wczesna zmiana leczenia na nilotynib (dokonana u 30% wszystkich badanych) na podstawie wyników badania poziomu genu BCR/ABL1 jest bardziej skuteczna niż zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg/d, jednocześnie podkreślają, że powyższa strategia leczenia chorych ze świeżo rozpoznaną PBSz pozwala na rozpoczęcie leczenia imatynibem i wczesną identyfikację chorych wymagających bardziej intensywnego leczenia [13]. W badaniu START-R porównywano skuteczność dazatynibu w dawce 70 mg $2 \times d$ i imatynibu w dawce 800 mg/d u 150 chorych na PBSz opornych na standardową dawkę imatynibu (400 mg/d). Po 2-letnim okresie obserwacji chorzy w grupie

dazatynibu osiągnęli większe odsetki całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR; Complete Hematologic Response), MCyR (53% vs 33%; $p = 0,017$), CCyR (44% vs 18%; $p = 0,0025$) oraz MMR (29% vs 12%; $p = 0,028$) w porównaniu z grupą leczoną imatynibem [14]. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących efektywność IKT2G w leczeniu drugiego rzutu, dlatego aktualne rekomendacje ELN oraz PALG nie wskazują, który z dostępnych IKT2G należy zastosować w leczeniu 2. linii [6, 8]. W przypadku chorych opornych na imatynib wybór leku drugiego rzutu powinien nastąpić po ocenie mutacji domeny kinazowej genu BCR/ABL1, ponieważ w przypadku jej obecności poszczególne leki mogą różnić się skutecznością [15, 16]. Kolejnymi czynnikami wpływającymi na wybór leku są profil działań ubocznych i bezpieczeństwa, analiza chorób współistniejących i stosowanego z ich powodu leczenia oraz omówienie z chorym jego możliwości dostosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego preparatu IKT2G.

Inhibitory kinaz tyrozynowych drugiej generacji w pierwszej linii leczenia PBSz

Wyniki 5-letniej obserwacji w badaniu DASISION (Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients), w przebiegu którego u chorych w pierwszej linii leczenia zastosowano po randomizacji imatynib w dawce 400 mg/d lub dazatynib w dawce 100 mg/d wskazują, że CCyR po 12 miesiącach leczenia uzyskało 77% pacjentów w grupie dazatynibu oraz 66% w grupie imatynibu ($p = 0,007$). Również skumulowany odsetek uzyskanej MMR, głębokiej odpowiedzi molekularnej $MR^{4,5}$ ($MR^{4,5}$ – odpowiedź molekularna z 4,5-krotną redukcją liczby transkryptu genu BCR/ABL1 w skali logarytmicznej) oraz wczesnej odpowiedzi molekularnej (EMR; Early Molecular Response; redukcja liczby transkryptu genu BCR/ABL1 do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach leczenia) był istotnie większy u chorych leczonych dazatynibem w porównaniu z imatynibem (Tab. I). Ponadto dazatynib lepiej niż imatynib zapobiegał progresji (jej odsetek wyniósł odpowiednio 4,6% i 7,3%). Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic w 5-letnim OS oraz PFS u chorych leczonych dazatynibem

Tabela I – Wybrane rezultaty badania DASISION po 5-letnim okresie obserwacji [17]
Table I – Selected results of the DASISION study after 5-year follow-up [17]

Po 5-letnim okresie obserwacji	Dazatynib 100 mg/d	Imatynib 400 mg/d
Skumulowany odsetek CCyR (p vs IM)	83% ($p = 0,187$)	78%
Skumulowany odsetek MMR (p vs IM)	76% ($p = 0,002$)	64%
Skumulowany odsetek $MR^{4,5}$ (p vs IM)	42% ($p = 0,025$)	33%
Osiągnięcie EMR	84%	64%
IM – imatynib		

Tabela II – Wybrane rezultaty badania ENESTnd po 5-letnim okresie obserwacji [19]
Table II – Selected results of the ENESTnd study after 5-year follow-up [19]

	Nilotinib 300 mg 2× d	Nilotinib 400 mg 2× d	Imatynib 400 mg/d
Po 5-letnim okresie obserwacji			
MMR, % (p vs IM)	77 (<0,0001)	77 (<0,0001)	60
MR ^{4,5} , % (p vs IM)	54 (<0,0001)	52 (<0,0001)	31
Osiągnięcie EMR wg grup ryzyka Sokala			
Niski	93%	95%	79%
Pośredni	92%	89%	70%
Wysoki	86%	82%	44
Osiągnięcie MR^{4,5} wg grup ryzyka Sokala			
Niski	53%	62%	37%
Pośredni	60%	50%	33%
Wysoki	45%	42%	23%
IM – imatynib			

w porównaniu z imatynibem (OS i PFS odpowiednio 91% i 85% oraz 90% i 86%) [17]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SPIRIT2. Po 12 miesiącach leczenia MMR uzyskało istotnie więcej chorych leczonych dazatynibem niż imatynibem (58,1% vs 42,6%, $p < 0,001$), jednak po okresie obserwacji trwającej średnio 34 miesiące nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie OS i PFS chorych leczonych dazatynibem lub imatynibem [18]. Po minimum 5-letnim okresie obserwacji w badaniu ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML patients*), w którym po randomizacji chorzy byli leczeni nilotinibem w dawce 2×300 mg/d bądź 2×400 mg/d lub imatynibem w dawce 400 mg/d stwierdzono istotnie większy skumulowany odsetek MMR, MR^{4,5} i EMR (Tab. II) Czas konieczny do uzyskania MR^{4,5} był istotnie statystycznie krótszy w grupie leczonej nilotinibem. (Tab. II). Nilotynib lepiej niż imatynib zapobiegał progresji PBSz do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej. Jej odsetek wynosił odpowiednio 3,9% i 2,1% dla nilotinibu w dawce 2×300 mg/d lub 2×400 mg/d oraz 7,4% u chorych leczonych imatynibem. Ponadto w grupach leczonych nilotinibem odnotowano mniej zgonów. [19].

Inhibitory kinaz tyrozynowych drugiej generacji – profil działań niepożądanych

Uwzględnienie toksyczności leku powinno być jednym z kluczowych czynników branych pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o jego ewentualnym zastosowaniu. Do najczęstszych działań niepożądanych nilotinibu (występujących u $\geq 10\%$ pacjentów) należą: nudności, wysypka, bóle głowy, zmęczenie, świąd skóry, łysienie, bóle mięśni i bóle brzucha. Dolegliwości te mają najczęściej nasilenie niewielkie do umiarkowanego i zwykle nie wymagają trwałego zmniejszenia dawki bądź odstawienia leku. Toksyczność hematologiczna występuje w postaci małopłytkowości (18%), neutropenii (15%) i anemii (8%). Ponadto nilotinib może wywoływać hepatotoksyczność objawiającą się laboratoryjnie wzrostem stężeń bilirubiny, ALT, AST i ALP. Zwykle ma ona jednak charakter przejściowy i rzadko wiąże się z trwałym

uszkodzeniem wątroby. Rzadkim, ale potencjalnie niebezpiecznym działaniem niepożądanym nilotinibu oraz dazatynibu jest możliwość wydłużenia odstępu QT. Może ono skutkować groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu, zwłaszcza częstoskurczem typu *torsade de pointes* [20]. Dlatego niezbędne jest wykonanie EKG przed włączeniem leczenia nilotinibem lub dazatynibem oraz okresowo w jego trakcie. Od kilku lat przedmiotem intensywnych badań jest wpływ nilotinibu na metabolizm glukozy. W badaniach ENIGMA1 i 2 wykazano wystąpienie istotnej hiperglikemii, hiperinsulinemii oraz wzrost insulinooporności, a także hipercholesterolemię już po 3 miesiącach leczenia nilotinibem [21, 22]. Zarówno rekomendacje ELN, jak i PALG nie zalecają stosowania nilotinibu u chorych z niekontrolowaną cukrzycą [6, 8]. W codziennej praktyce należy brać pod uwagę dane mówiące o tym, że kryteria wyrównania cukrzycy spełnione są u niewielkiego tylko odsetka chorych [23]. Nilotynib może zwiększać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Chorzy leczeni nilotinibem w pierwszej linii są nawet 10-krotnie bardziej narażeni na ryzyko rozwoju choroby okluzyjnej tętnic obwodowych (PAOD; *Peripheral Arterial Occlusive Disease*) niż chorzy leczeni imatynibem [24]. U chorych z PBSz i wcześniej rozpoznaną PAOD nilotinib nie jest zalecany. Po 6-letnim okresie obserwacji w badaniu ENESTnd objawy choroby wieńcowej wystąpiły u 3,2% chorych leczonych nilotinibem w dawce 300 mg 2×/dobę, u 4% chorych leczonych nilotinibem w dawce 400 mg 2×/dobę i u 1,1% chorych leczonych imatynibem. PAOD rozwinęła się tylko u chorych leczonych nilotinibem (u 4,3% pacjentów otrzymujących dawkę 300 mg 2×/dobę i u 3,2% pacjentów leczonych dawką 400 mg 2×/dobę). [19]. Do najczęstszych działań niepożądanych dazatynibu (występujących u $\geq 10\%$ pacjentów) należą: mielosupresja, retencja płynów (najczęściej w postaci wysięku do opłucnej), biegunka, bóle głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka i nudności. Toksyczność hematologiczna w stopniu 3–4. w leczeniu pierwszej linii najczęściej objawia się neutropenią (24%), następnie małopłytkowością (19%) i niedokrwistością (12%) [25]. Po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu DASISION wysięki opłucnowe pojawiły się u 28% pacjentów, z czego w 26% przypadków miały niewielkie nasilenie (stopień 1. lub 2. wg CTCAE). 62% pacjentów, u których wystąpiło to powikłanie, wymagało czasowego odstawienia leku (średnio na 14 dni). Nie przeszkodziło to jednak w osiągnięciu CCyR u 96%, MMR u 82%, a MR^{4,5} u 50% chorych [17]. Pojawienie się wysięku opłucnowego jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH; *Pulmonary Arterial Hypertension*) – groźnego, choć rzadkiego powikłania leczenia dazatynibem [26]. Ze względu na ryzyko wystąpienia tego powikłania u chorych, u których planowane jest rozpoczęcie leczenia dazatynibem, zalecane jest przeprowadzenie badania przedmiotowego ze szczególnym uwzględnieniem oceny pod kątem chorób sercowo-płucnych. W razie obecności objawów klinicznych lub u chorych z ryzykiem chorób serca bądź płuc wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego. W wypadku wykrycia PAH nie zaleca się stosowania dazatynibu. Terapia dazatynibem może powodować niewydolność serca (2–4% pacjentów), dlatego lek nie jest zalecany u chorych z tym rozpoznaniem [27]. Dazatynib nie wpływa natomiast niekorzystnie na metabolizm glukozy

oraz lipidów ani nie zwiększa ryzyka niedokrwiennych incydentów sercowo-naczyniowych [17].

Znaczenie uzyskania wczesnej odpowiedzi na leczenie

W dążeniu do poprawy wyników leczenia PBSz poszukiwane są nowe parametry mogące prognozować dalszy przebieg choroby i wcześniej identyfikować grupę chorych obciążonych większym ryzykiem niepowodzenia terapii lub progresji choroby, u których korzyść może przynieść modyfikacja leczenia. Stopień redukcji liczby transkryptu genu BCR/ABL1 po 3. i 6. miesiącu leczenia IKT stał się nowym czynnikiem prognostycznym. Redukcja do $\leq 10\%$ po 3 miesiącach leczenia imatynibem wiąże się nie tylko z większą szansą uzyskania MMR, mniejszym skumulowanym odsetkiem niepowodzenia terapii, ale także z większą szansą na uzyskanie długotrwałego (8-letniego) przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS; Event-Free Survival), PFS i OS [28, 29]. Podobne wyniki uzyskano w przebiegu dwóch dużych badań klinicznych porównujących skuteczność IKT2G i imatynibu stosowanych w pierwszym rzucie leczenia PBSz [30, 31]. Potwierdzono w nich zależność pomiędzy odsetkami uzyskiwanych 5-letnich przeżyć: całkowitego, wolnego od progresji i wolnego od transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej (TFS; Transformation Free Survival) a osiągnięciem redukcji liczby transkryptu genu BCR/ABL1 do $\leq 10\%$ po pierwszych 3 miesiącach leczenia. W badaniu DASISION odsetki PFS, OS i TFS u chorych leczonych dazatynibem z liczbą transkryptu $\leq 10\%$ lub $> 10\%$ po 3 miesiącach leczenia wynosiły odpowiednio 93% i 68%, 96% i 86% oraz 87% i 83%. Analogicznie, u chorych z liczbą transkryptu $\leq 10\%$ lub $> 10\%$ po 3 miesiącach leczenia odsetek progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej po 5 latach obserwacji wynosił dla dazatynibu odpowiednio 3% i 14%, a dla imatynibu 3% i 15%. W badaniu ENESTnd odsetki PFS i OS dla imatynibu w zależności od uzyskanej redukcji poziomu transkryptu genu BCR/ABL1 po 3 miesiącach do $\leq 10\%$ lub $> 10\%$ wynosiły odpowiednio 98% i 83% oraz 99% i 86%, a dla nilotynibu 95% i 83% oraz 97% i 87%. Różnice w odsetkach pomiędzy badanymi grupami osiągały znamienność statystyczną i występowały niezależnie od przyjmowanego IKT. Jednak znaczną redukcję liczby kopii transkryptu po pierwszych 3 miesiącach terapii w każdym z tych badań znamienne częściej uzyskiwali chorzy otrzymujący IKT2G. W badaniu DASISION redukcję $\leq 10\%$ uzyskało 64% pacjentów otrzymujących imatynib i 84% leczonych dazatynibem, w badaniu ENESTnd taką redukcję odnotowano u 66% leczonych imatynibem i 90% przyjmujących nilotynib (różnice istotne statystycznie) [17, 19]. W przebiegu innego badania potwierdzono, że wczesne osiągnięcie CCyR podczas leczenia IKT wiąże się z większymi odsetkami 3-letniego EFS i OS, jednak osiągnięcie MMR kiedykolwiek w trakcie terapii nie wydłużało EFS ani OS u chorych, którzy uzyskali CCyR [32–35]. Zmniejszenie poziomu transkryptu genu BCR/ABL1 do $\leq 1\%$ w 3. miesiącu leczenia IKT identyfikuje grupę chorych o najkorzystniejszym rokowaniu. Są to pacjenci z największymi szansami na osiągnięcie bardzo głębokiej odpowiedzi molekularnej (przynajmniej $MR^{4.5}$) w przebiegu

dalszego leczenia. Po 5 latach badania ENESTnd wśród chorych, którzy po pierwszych 3 miesiącach leczenia uzyskali redukcję poziomu transkryptu genu BCR/ABL1 do $\leq 1\%$, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $MR^{4.5}$, wyniósł 70% (chorzy otrzymujący nilotynib) i 67% (chorzy leczeni imatynibem) [19]. Odsetek chorych osiągających po pierwszych 3 miesiącach leczenia redukcję poziomu transkryptu do $\leq 1\%$ jest znamienne większy wśród pacjentów otrzymujących IKT2G [17, 19]. Osiągnięcie głębokiej odpowiedzi molekularnej jest jednym z głównych kryteriów kwalifikujących do badań klinicznych nad możliwością odstawienia leczenia.

Znaczenie uzyskania głębokiej odpowiedzi molekularnej – możliwość odstawienia leczenia

Wiele obserwacji klinicznych sugeruje, że u części chorych możliwe jest bezpieczne odstawienie leczenia IKT i uzyskanie długotrwałego przeżycia wolnego od konieczności ponownego jego wdrożenia (TFR; Treatment-free Remission). Wyniki badania STIM (STop IMatinib) wskazują, że możliwe jest utrzymanie całkowitej remisji molekularnej (CMR; Complete Molecular Response) u 39% chorych, u których odstawiono imatynib po uzyskaniu CMR trwającej przynajmniej przez 2 lata. Czynniki ryzyka nawrotu molekularnego w analizie wielowariantowej były: płeć żeńska, krótszy niż 5 lat okres leczenia imatynibem i wysoki wskaźnik Sokala w chwili rozpoznania. Do nawrotu molekularnego poza jednym przypadkiem doszło w okresie do 7 miesięcy od odstawienia imatynibu, a ponowne wdrożenie leczenia przywróciło utraconą odpowiedź u wszystkich pacjentów [36]. Celem badania EURO-SKI (Europe Stop Kinase Inhibitors) jest określenie przeżycia wolnego od nawrotu molekularnego definiowanego jako potwierdzona utrata MMR po odstawieniu TKI 1. lub 2. generacji u chorych pozostających przez minimum rok w odpowiedzi molekularnej MR^4 lub głębszej uzyskanej rezultacie przynajmniej 3-letniego leczenia IKT. Po 2 latach obserwacji prowadzonej u 200 chorych przeżycie wolne od nawrotu molekularnego w 6. miesiącu po odstawieniu leczenia (czas, w którym nawraca ok. u 90% pacjentów) wynosi 61% [37]. Podobny odsetek przeżycia wolnego od konieczności ponownego wdrożenia IKT z chwilą utraty MMR uzyskano w badaniu STIM2 (Stop IMatinib2) wyniósł on 61% po roku obserwacji [38]. Wyniki te potwierdzono w innych badaniach, w których odsetek rocznego TFR po odstawieniu imatynibu wahał się w granicach 47–65% [39, 40]. Podobne rezultaty uzyskiwane są w badaniach, w których podejmowane są próby odstawienia IKT2G. W badaniu STOP-2GIKT 12- i 24-miesięczne prawdopodobieństwo TFR bez utraty MMR wynosi odpowiednio 61,4% i 57% [41]. W prospektywnym badaniu DADI (DADI; DASatinib Discontinuation) prawdopodobieństwo 6 miesięcznego TFR u chorych z CMR uzyskaną w toku leczenia dazatynibem, u których odpowiedź utrzymywała się nieprzerwanie przez przynajmniej rok, wynosi 48,3% [42]. Powyższe wyniki sugerują, że możliwe jest uzyskanie trwałej TFR u znacznej części chorych, którzy uzyskali bardzo głęboką i długotrwałą odpowiedź molekularną w przebiegu leczenia IKT. Wyniki odstawienia imatynibu i IKT2G są porównywalne, a sam sposób postępowania jest bezpieczny. U żadnego pacjenta nie był on przyczyną progresji choroby, a ponowne wdrożenie

leczenia u pacjentów z nawrotem molekularnym przywracało utraconą odpowiedź u prawie wszystkich pacjentów.

Podsumowanie

Imatinib, nilotinib i dasatinib są bardzo skuteczne w uzyskiwaniu odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej u chorych z noworozpoznaną PBSz. Pacjenci leczeni w pierwszym rzucie nilotinibem lub dasatinibem szybciej i w większym odsetku niż chorzy otrzymujący imatinib uzyskują głębokie odpowiedzi na leczenie. Znaczenie tego faktu dla oceny odległych wyników leczenia PBSz nie jest wprawdzie do końca określone, jednak wyniki badań klinicznych wskazują, że wczesne osiągnięcie odpowiedzi terapeutycznej może wydłużyć przeżycie wolne od progresji, zdarzeń niepożądanych i przeżycie całkowite. Trwała i głęboka odpowiedź molekularna (MR⁴ lub MR^{4.5}) stanowi jedno z kluczowych kryteriów kwalifikujących do badań nad możliwością odstawienia leczenia, z którego największą korzyść mogą odnieść młodzi pacjenci osiągający głęboką odpowiedź molekularną i odczuwający działania niepożądane IKT. Wprawdzie odsetek pacjentów, u których działania niepożądane imatinibu, nilotinibu lub dasatinibu osiągają 3. lub 4. stopień nasilenia wg CTCAE, jest bardzo niewielki, to jednak, ponieważ występują przewlekłe w niewielkim nasileniu, powodują istotne i długotrwałe obniżenie jakości życia u wielu chorych. W badaniu ankietowym obejmującym 448 chorych największe obniżenie jakości życia w porównaniu z dobraną odpowiednio zdrową populacją odnotowano u osób młodych – w wieku pomiędzy 18 a 39 lat, zwłaszcza u kobiet. U chorych natomiast w wieku 60 lat i powyżej raportowana jakość życia była porównywalna ze zdrową populacją w tej samej kategorii wiekowej [43]. Dasatinib i nilotinib mają swoją niepodważalną pozycję jako leki 2. rzutu w leczeniu chorych na PBSz z opornością lub nietolerancją imatinibu. Wobec braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność terapii pierwszej linii imatinibem, nilotinibem i dasatinibem każdy z nich może być dobrą opcją leczenia pierwszego rzutu. Wybór leku poza ograniczeniami narzucanymi w Polsce zapisami Programu Lekowego może zależeć od doświadczenia lekarza prowadzącego, określenia celu terapii, wieku pacjenta i jego chorób współistniejących oraz możliwości tolerowania i stosowania się do zaleceń w ramach prowadzonego leczenia. Zważywszy jednak na aktualny cel leczenia PBSz, którym nie jest już tylko przedłużenie przeżycia, lecz możliwość odstawienia terapii i wyleczenie, skrócenie czasu narażenia na działania niepożądane leku, możliwość dokonywania wczesnej modyfikacji terapii w oparciu o wyniki badań molekularnych i wreszcie narastającą liczbę chorych i związany z tym aspekt ekonomiczny, wydaje się, że dla stosunkowo dużej grupy pacjentów próba szybkiego osiągnięcia głębokiej odpowiedzi molekularnej za pomocą zastosowanych jak najwcześniej IKT2G, z następczą fazą eliminacji minimalnej choroby resztkowej oraz odstawieniem leczenia jest możliwą i bezpieczną strategią leczenia PBSz.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497-1500.
- [2] Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-293.
- [3] Melo JV, Barnes DJ. Chronic Myeloid Leukaemia as a Model of Disease Evolution in Human Cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(6):441-453.
- [4] Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105(1):3-7.
- [5] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- [6] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
- [7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1. 2015. NCCN.org.
- [8] Sacha T, Lewandowski K, Hellmann A, et al. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Hematol Pol* 2013;44:345-362.
- [9] Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22(6):1200-1206.
- [10] Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303-2309.
- [11] Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27:107-112.
- [12] Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, et al. ENESTnd Update: Nilotinib vs Imatinib in Patients With Newly Diagnosed CML-CP and the Impact of Early Molecular Response and Sokal Risk at Diagnosis on Long-Term Outcomes. *Blood* 2013. Abstract. 92.
- [13] Yeung DT, Osborn MP, White DL, et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for

- failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood* 2015;125(6):915–923.
- [14] Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009;115(18):4136–4147.
 - [15] Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204–4210.
 - [16] Muller MC, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009;114:4944–4953.
 - [17] Cortes J, Saglio G, Baccarani M, et al. Final Study Results of the Phase 3 Dasatinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trial (DASISION CA180-056). *Blood* 2014. Abstract 152.
 - [18] O'Brien SG, Hedgley C, Adams S, et al. Spirit 2: An NCRI Randomised Study Comparing Dasatinib with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed CML. *Blood* 2014. Abstract 517.
 - [19] Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Efficacy and Safety of Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Long-Term Follow-Up (f/u) of ENESTnd. *Blood* 2014. Abstract 4541.
 - [20] Tasigna (nilotinib) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
 - [21] Racil Z, Razga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2013;98(10):124–126.
 - [22] Racil Z, Belohlavkova P, Cetkovsky P, et al. Comparison of Glucose and Lipid Metabolism Abnormality during Nilotinib, Imatinib and Dasatinib Therapy – Results of Enigma 2 Study. *Blood* 2014. Abstract 1813.
 - [23] Jankowski M, Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, et al. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland – are we far from treatment targets? Rational, design and preliminary results of the OPTIMO study. *Pol Arch Med WEWN* 2011;121(11):375–383.
 - [24] Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia* 2013;27:1316–1321.
 - [25] Sprycel (dasatinib) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2014.
 - [26] Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–2137.
 - [27] Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.
 - [28] Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:232–238.
 - [29] Hanfstein B, Mueller M, Erben P, et al. Molecular Response After 3 Months of 1st Line Imatinib Therapy Is Predictive for Treatment Failure and Disease Progression In Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia – a Follow-up Analysis of the German CML Study IV. *Blood* 2010. Abstract 360.
 - [30] Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012;120:291–294.
 - [31] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014;123(9):1353–1360.
 - [32] Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio P, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123(4):494–500.
 - [33] Saglio B, Hochhaus A, Hughes TP, et al. ENESTnd Update: Nilotinib vs Imatinib in Patients With Newly Diagnosed CML-CP and the Impact of Early Molecular Response and Sokal Risk at Diagnosis on Long-Term Outcomes. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2013;632:92.
 - [34] Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011;118:4541–4546.
 - [35] Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *J Clin Oncol* 2011;29:4260–4265.
 - [36] Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre stop imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029–1035.
 - [37] Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia: The EURO-SKI study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014;124:151.
 - [38] Mahon FX, Nicolini FE, Noël MP, et al. Preliminary Report Of The STIM2 Study: A Multicenter Stop Imatinib Trial For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia De Novo Patients On Imatinib. *Blood* 2013. Abstract 654.
 - [39] Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013 Jul 25;122(4):515–522.
 - [40] Oh YLS, Choi S, et al. Discontinuation of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor in CML patients with undetectable molecular residual disease for at least 1 year: including updated data from KIDS study. 18th Congress of the European Hematology Association (Meeting Abstracts) 2013;4401.
 - [41] Aoki J, Ohashi K, Kobayashi T, et al. Sustained complete molecular response of chronic myeloid leukemia after discontinuation of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1412–1414.
 - [42] Kimura S, Imagawa J, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with CML who have maintained complete molecular response for at least one year: results from a prospective discontinuation (dadi) trial. *Hematologica* 2014;abst:3468.
 - [43] Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011;118:4554–4556.